



MAILED 19 JAN 2004

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 JUL 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



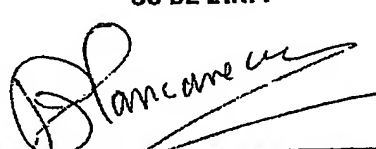
N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 05 NOV 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 05 NOV. 2002 Vos références pour ce dossier (facultatif) 29049		1. NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2. NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'imidazopyridine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5. DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES DÉTILS DATE 05 NOV 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0213802 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 260899
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		29049	
6 MANDATAIRE			
Nom		RIVIERE	
Prénom		François	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

L'invention concerne de nouveaux dérivés d'imidazopyridine, leur procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Du point de vue structural, de très nombreux exemples de dérivés d'imidazopyridine sont connus dans la littérature particulièrement pour leurs qualités thérapeutiques. A titre d'exemple, certains dérivés sont utilisés dans le traitement des troubles du système nerveux central (WO 0153263), des infections virales (WO 0100611), des allergies (EP 144101) ou des cancers (WO 0244156).

La protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) est une protéine kinase impliquée dans la réponse cellulaire du stress énergétique. Cette protéine est activée par une augmentation des concentrations intra-cellulaire d'AMP consécutive à une diminution de la concentration d'ATP, lors d'un exercice physique par exemple.

L'AMPK phosphoryle et modifie l'activité d'enzymes-clé du métabolisme glucido-lipidique. En effet, l'AMPK joue un rôle important dans la lipogénèse puisqu'elle inhibe la synthèse des acides gras et du cholestérol par inactivation de l'acétyl CoA Carboxylase et de l'HMGCoRéductase. L'AMPK diminue l'expression de la Fatty Acid Synthase (FAS) qui contrôle la synthèse des triglycérides.

Par ailleurs, l'AMPK diminue également l'expression d'un des enzymes clés de la néoglucogénèse (PEPCK) ce qui se traduit par une inhibition de la production hépatique de glucose.

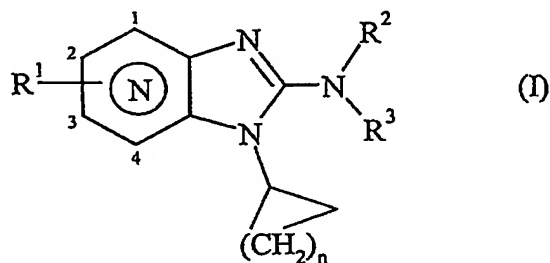
Enfin, l'AMPK augmente l'utilisation du glucose en facilitant le transport du glucose dans le muscle.

Toutes ces propriétés concourent à faire de l'AMPK une cible de choix dans le traitement du diabète et des désordres métaboliques qui lui sont associés et confère donc à la recherche d'activateurs pharmacologiques de l'AMPK un intérêt essentiel dans le traitement de ces pathologies [voir Winder WW and Hardie DG: AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes; Am. J. Physiol., 40: E1-E10, (1999) et references citées].

La demanderesse a présentement découvert de nouveaux dérivés d'imidazopyridine de structure originale cycloalkylimidazopyridine leur conférant des propriétés d'activateur

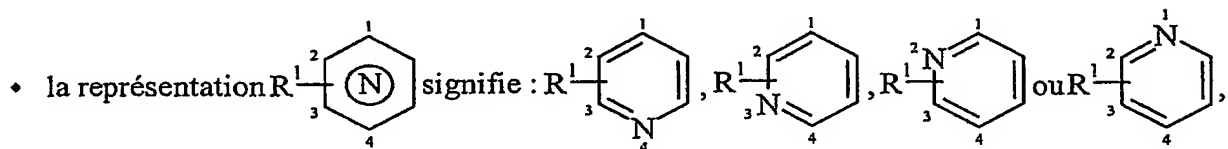
d'AMPK et plus précisément des propriétés antidiabétiques et antihyperlipidémiantes.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 • R¹ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cyano, nitro, hydroxycarbonyle, alkoxy-carbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, ou dialkylaminocarbonyle,
- R² représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou un groupement R²⁰-C(X)- avec :
 - 10 ➤ R²⁰ représentant un groupement alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
 - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR²¹ où R²¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- R³ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- 15 • n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 6,



leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

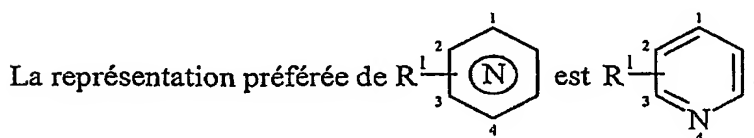
étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou biphényle,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions aryle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...



Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène.

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $R^{20}-C(O)-$.

Un autre aspect avantageux concerne les composés de formule (I) pour lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène.

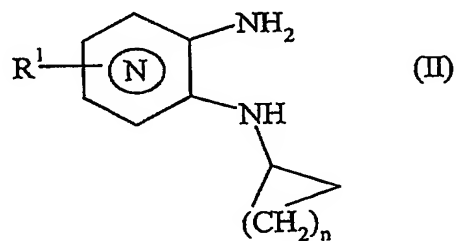
- 5 Le groupement R^{20} préféré de l'invention est le groupement alkoxy et plus particulièrement le groupement éthoxy.

Dans les composés préférés de l'invention, n représente un entier égal à 4, 5 ou 6 et plus particulièrement 5.

- 10 Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène, R^2 représente un atome d'hydrogène, ou un groupement $R^{20}-C(O)-$ avec R^{20} représentant un groupement alkoxy, et n est égal à 4 ou 5.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement la 3-cycloheptyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine.

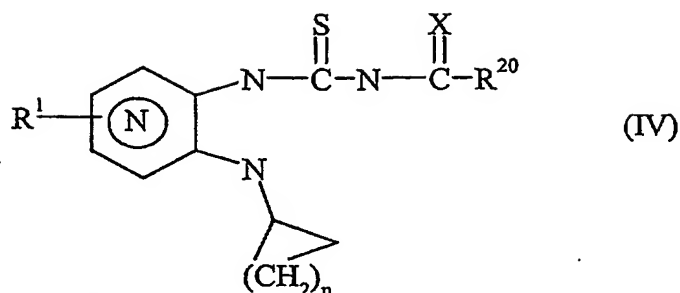
- 15 L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisés en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :



dans laquelle R^1 et n sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (II) qui se condensent aux dérivés d'isothiocyanate (III) :

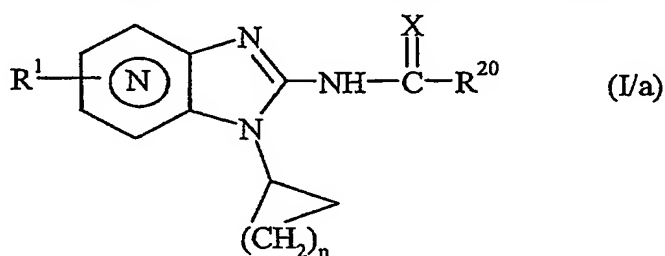


- 20 dans laquelle X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux intermédiaires de formule (IV) :



dans laquelle R^1 , n , X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I),

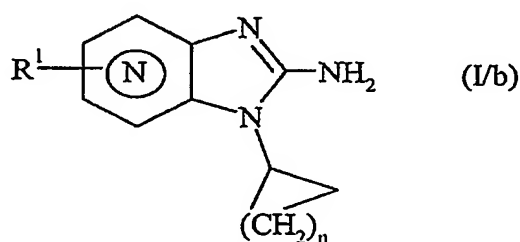
composés de formule (IV) qui subissent une cyclisation intramoléculaire en milieu basique et en présence de catalyseur approprié pour conduire aux composés (I/a) :



5

cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels R^1 , n , X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I/a) qui en milieu acide se transforment en composés de formule (I/b) :

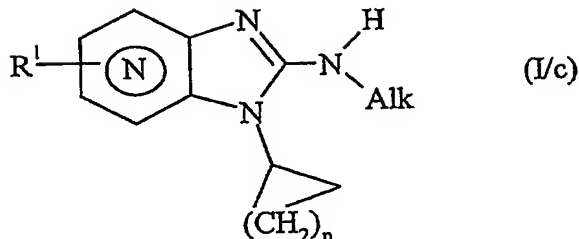


10

cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels R^1 et n sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I/b) dont la fonction amine peut être fonctionnalisée en milieu basique, à l'aide d'halogénure d'alkyle $Alk-Z$ (avec Alk représentant un groupement alkyle et Z un atome d'halogène) pour conduire aux composés de formule (I/c) :

15



cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R^1 et n sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

composés de formule (I/b) et (I/c) qui peuvent, en milieu basique, éventuellement en présence de catalyseurs appropriés, réagir avec $R^2 - Z'$ (avec R^2 tel que défini dans la formule (I) et Z' représentant un groupement nucléofuge comme un atome d'halogène ou un groupement trihalogénoalkyle) pour conduire aux composés de formule (I),

composés (I/a), (I/b) et (I/c) formant la totalité des composés de formule (I), et :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu :

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements carbonyle, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) et (III) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

Les composés montrent notamment une excellente activité dans la réduction des taux triglycérides et de glucose sanguin. Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique dans le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, dyslipidémies, et plus particulièrement dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de type II, de l'obésité, de l'intolérance au glucose, et des complications diabétiques en particulier au niveau cardiovasculaire.

L'activité de ces composés est également recommandée pour le traitement et/ou la prophylaxie d'autres maladies incluant le diabète de type I, les hypertriglycéridémies, le syndrome métabolique, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies chez le diabétique, les hyperlipidémies et l'hypercholestérolémie.

- 5 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

- 15 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

- 20 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

PREPARATION 1 : N²-Cyclohexyl-2,3-pyridinediamine

Stade a : N-Cyclohexyl-3-nitro-2-pyridinamine

Un mélange constitué de 0,1 mole (15,85 g) de 2-chloro-3-nitropyridine et de 0,1 mole

(11,50 ml) de cyclohexylamine est chauffé à 120°C pendant 4 heures dans 250 ml DMF en présence de carbonate de potassium (13,81 g). La solution est ensuite extraite par 200 ml d'éther et la phase organique est lavée trois fois à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, l'éther est évaporé.

5 **Stade b : N²-Cyclohexyl-2,3-pyridinediamine**

On introduit dans l'autoclave 800 ml d'éthanol, 0,05 mole (11,06 g) du dérivé nitré préparé au stade précédent et 3,5 g de charbon palladié. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 30 mn sous 50 kg d'hydrogène, puis agité horizontalement à température ambiante pendant 3 heures pour homogénéiser la solution. Après ce délai, la solution est filtrée sur büchner, 10 puis sur double filtre pour éliminer les derniers résidus de charbon palladié et l'éthanol est évaporé sous pression réduite.

PREPARATION 2 : N²-Cycloheptyl-2,3-pyridinediamine

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans la préparation 1, en partant au stade a de la cycloheptylamine à la place de la cyclohexylamine.

15 **EXEMPLE 1 : 3-Cyclohexyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle**

Stade a : {[2-(Cyclohexylamino)-3-pyridinyl]imino}(diéthylamino)méthylcarbamate d'éthyle

Un mélange de 0,02 mole (3,82 g) de 3-amino-2-cyclohexylaminopyridine de la préparation 1 et de 0,02 mole d'isothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité dans 50 ml de 20 DMF à température ambiante pendant 3 heures. La solution est alors refroidie à 0°C et 0,05 mole de dipropylamine puis 0,02 mole de chlorure mercurique sont ajoutés successivement. Au bout de 15 minutes, le bain de glace est enlevé et la solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures. Après avoir dilué la solution par 100 ml d'acétate d'éthyle, on la filtre sur célite et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit 25 brut obtenu est ensuite recristallisé dans l'acétonitrile.

Stade b : 3-Cyclohexyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle

On dissout 0,0048 mole du composé préparé au stade précédent dans 100 ml d'une solution de méthanol et de soude à 15 % (50/50). Après avoir chauffé la solution à reflux pendant 3 heures, le méthanol est évaporé. Le précipité ainsi obtenu est essoré, lavé à l'eau et
5 recristallisé dans l'acétonitrile.

Point de fusion : 264°C

EXEMPLE 2 : 3-Cycloheptyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans l'exemple 1, en partant au stade a de la 3-amino-2-cycloheptylaminopyridine de la préparation 2, à la place de la 3-amino-
10 2-cyclohexylaminopyridine.

Point de fusion : 177°C

EXEMPLE 3 : 3-Cyclohexyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine

On additionne le composé de l'exemple 1 à 100 ml d'une solution de dioxane saturée en acide chlorhydrique gazeux et on chauffe la solution pendant 12 heures à reflux. Après
15 refroidissement de la solution, le précipité est essoré, lavé au bicarbonate de soude puis recristallisé dans l'acétonitrile.

Point de fusion : 210°C

EXEMPLE 4 : 3-Cycloheptyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans l'exemple 3 en utilisant comme
20 produit de départ le composé de l'exemple 2.

Point de fusion : 210°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Activité de l'AMPK dans un modèle cellulaire : hépatocytes isolés de rat

Les hépatocytes sont isolés selon la technique de Berry et Friend [J. Cell Biol, 43, 506-520 (1969)]. L'activité de l'AMPK a été mesurée selon la méthode décrite par Davies et al. [Eur. J. Biochem., 186, 123-128 (1989)]. Celle-ci implique la phosphorylation à partir de [γ -³²P]-ATP d'un substrat peptidique (SAMS), basé sur la séquence entourant le site phosphorylé par l'AMPK de l'ACC. La réaction de mesure de l'activité de l'AMPK se termine par le dépôt d'un aliquot du milieu réactionnel sur un papier de phosphocellulose (Whatman P81), sur lequel le peptide SAMS se fixe et dont la radioactivité est mesurée après lavage.

A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 4 active l'AMPK, après 30 minutes à la concentration de 500 μ M, de 312 % (vs. la valeur basale) alors qu'à la même concentration dans les mêmes conditions l'AICARiboside, pris pour référence, l'active de 178 %.

EXEMPLE B : Activité hypolipémiante

Les produits de l'invention ont été testés *in vivo* chez la souris obèse ob/ob, utilisé comme modèle d'insulinorésistance associée à l'obésité. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 4 baisse significativement les triglycérides à 125 mg/kg per os, alors qu'avec la metformine, la même diminution est obtenue à 250 mg/kg per os. Dans ce modèle, les composés de l'invention se sont donc révélés être de puissants hypolipémiants.

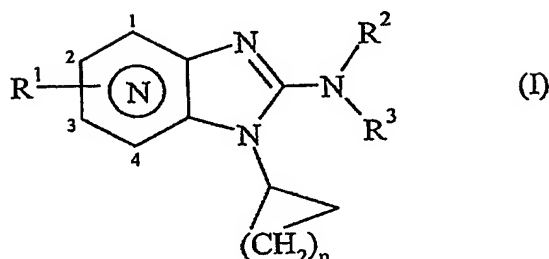
EXEMPLE C : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg :

	Composé de l'exemple 4.....	5 g
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	2 g
5	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium.....	3 g

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :

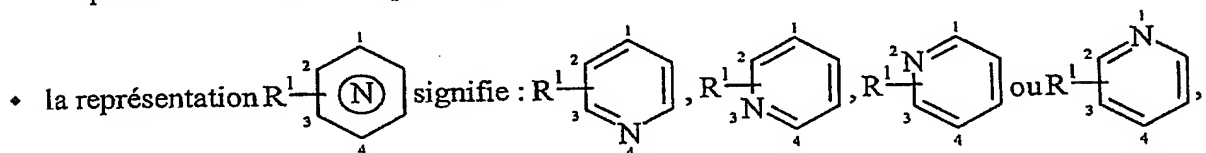


5 dans laquelle :

- R¹ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cyano, nitro, hydroxycarbonyle, alkoxy-carbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, ou dialkylaminocarbonyle,
- R² représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou un groupement R²⁰-C(X)- avec :
 - R²⁰ représentant un groupement alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
 - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR²¹ où R²¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

15 • R³ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,


- n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 6,

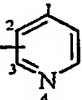


leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

20 étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- 5 - le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou biphényle,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le
10 monocycle ou dans le bicycle 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions aryle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou
15 deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels la représentation R^1 

correspond à R^1 , leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition
20 à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25 4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels R^2 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

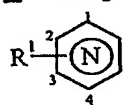
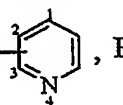
5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels R^2 représente un groupement $R^{20}-C(O)-$, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 6- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5 ou 6 pour lesquels R^{20} représente un groupement alkoxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 8- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour lesquels n représente un entier compris entre 4 et 6, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

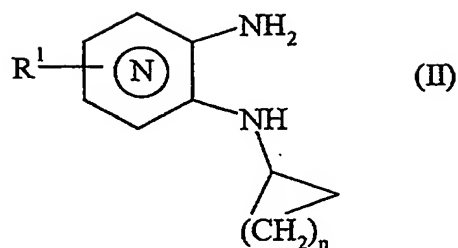
9- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour lesquels

 représente  , R^1 représente un atome d'hydrogène, R^2 représente un atome

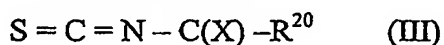
15 d'hydrogène ou un groupement $R^{20}-C(O)-$ avec R^{20} représentant un groupement alkoxy et n égal à 4 ou 5, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 6, 8 ou 9 qui est la 3-cycloheptyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine.

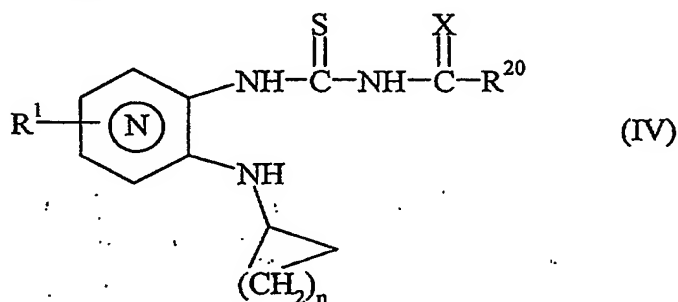
20 11- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R^1 et n sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (II) qui se condensent aux dérivés d'isothiocyanate (III) :

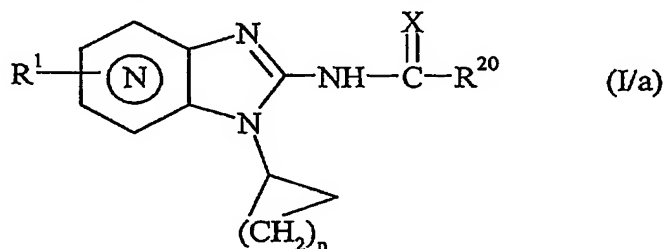


dans laquelle X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux intermédiaires de formule (IV) :



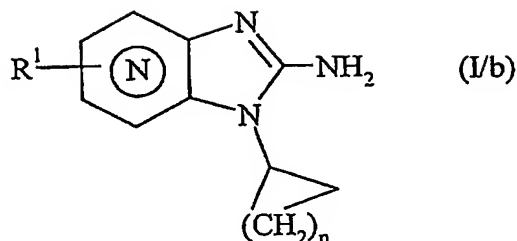
dans laquelle R^1 , n , X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (IV) qui subissent une cyclisation intramoléculaire en milieu basique et en présence de catalyseur approprié pour conduire aux composés (I/a) :



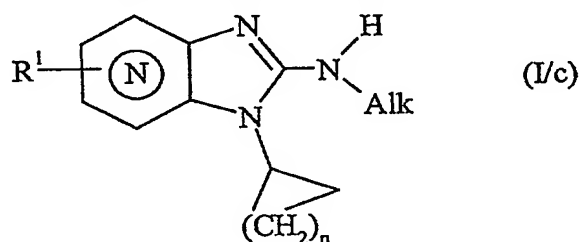
cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels R^1 , n , X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I/a) qui en milieu acide se transforment en composés de formule (I/b) :



cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels R^1 et n sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I/b) dont la fonction amine peut être fonctionnalisée en milieu basique, à l'aide d'halogénure d'alkyle $Alk-Z$ (avec Alk représentant un groupement alkyle et Z un atome d'halogène) pour conduire aux composés de formule (I/c) :



cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R^1 et n sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

composés de formule (I/b) et (I/c) qui peuvent, en milieu basique, éventuellement en présence de catalyseurs appropriés, réagir avec $R^2 - Z'$ (avec R^2 tel que défini dans la formule (I) et Z' représentant un groupement nucléofuge comme un atome d'halogène ou un groupement trihalogénoalkyle) pour conduire aux composés de formule (I),

composés (I/a), (I/b) et (I/c) formant la totalité des composés de formule (I), et :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu :

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les

groupements carbonyle, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) et (III) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,

- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

5 **12-** Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptable.

10 **13-** Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utile pour la fabrication de médicaments utiles comme activateur d'AMPK.

15 **14-** Composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type II non insulino-dépendant, l'obésité, le diabète de type I, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et leurs complications cardiovasculaires.

15- Composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I, II et ses complications cardiovasculaires.

20 **16-** Composition pharmaceutique selon la revendication 12 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I et II.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260099

Vos références pour ce dossier (facultatif)		29049	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213802	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'imidazopyridine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages)..			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PFEIFFER	
Prénoms		Bruno	
Adresse	Rue	47, rue Ernest Renan	
	Code postal et ville	95320	SAINT-LEU-LA-FORET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) le 5/11/02			
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

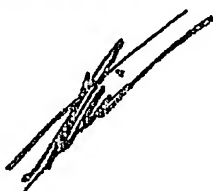
DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3../3..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		29049	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213802	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'imidazopyridine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BIZOT-ESPIARD	
Prénoms		Jean-Guy	
Adresse	Rue	2, rue de la convention	
	Code postal et ville	75015	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) le 5/11/02			
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



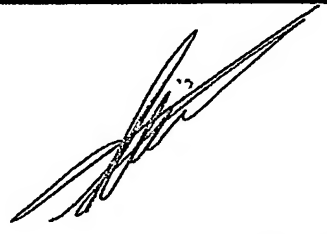
N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		29049	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés d'imidazopyridine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RAULT	
Prénoms		Sylvain	
Adresse	Rue	Route de Saint-Pierre-sur-Dives	
	Code postal et ville	14370	MOULT (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LANCELOT	
Prénoms		Jean-Charles	
Adresse	Rue	Tour en Bessin RN 13	
	Code postal et ville	14400	LE BOURG (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		KOPP	
Prénoms		Marina	
Adresse	Rue	42, rue de Lebissey	
	Code postal et ville	14000	CAEN (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 5/11/02 François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.